Untersuchungen über die Giftigkeit des Trichloraethylen bei einmaliger und mehrmaliger Einatmung.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Königl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Karl Würth

aus

Würzburg.

Verlagsdruckerei Würzburg.

1909.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.
Referent: Herr **Prof. Dr. K. B. Lehmann.**

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507206_0106

EINLEITUNG.

Nachdem im vorletzten Semester Herr Quadflieg das Tetrachloracetylen im Hygienischen Institut einer Untersuchung auf den Grad seiner Giftigkeit in Dampfform unterzogen und dabei gefunden hatte, dass es wesentlich circa viermal giftiger sei, wie Tetrachlorkohlenstoff, stellte mir Herr Professor Lehmann die Aufgabe, das Trichloraethylen einer ähnlichen Untersuchung zu unterziehen.

Der Körper könnte wie die beiden anderen genannten chlorhaltigen Produkte als Ersatzmittel für Benzin zu Entfettungszwecken in Betracht kommen und hat deswegen technisches Interesse. Nebenbei ist auch vom rein theoretischen Standpunkt aus der Vergleich dieser konstitutionell so nahe stehenden Körper auf ihre Wirkung nicht ohne Interesse.

Die Versuchsanordnung war genau die gleiche, wie sie in den Arbeiten meiner Vorgänger beschrieben ist. Ich beschränke mich darauf, anzuführen, dass die Versuchstiere in einen Kasten gesetzt wurden, dessen Ventilation genau bekannt war und in dem sich der Ventilationsluft genau bekannte Mengen der Dämpfe des Trichloraethylen beimischten. Die Menge der verdampfenden Substanz ergab sich sehr leicht durch Wägung eines mit dem Gifte gefüllten Kolbens vor und nach dem Versuche. Die Menge der Pressluft, die durch den Giftkolben gedrückt wurde, liess die Menge des verdampfenden Giftes dosieren; sie brauchte selbst nicht bekannt zu sein.

Meine Versuche unterscheiden sich insoferne von denen meiner Vorgänger, als ich mir nicht nur die Frage vorlegte, zu-

nächst die Dosis zu bestimmen, die etwa einen ganzen Tag ohne merklichen Schaden vom Tier ertragen werden kann, sodann jene Dosis die nach einer halben Stunde schon deutliche Vergiftungserscheinungen hervorbringt, sondern dass ich mich auch bestrebte, die Wirkung fortgesetzter Einatmung kleiner Dosen zu studieren. Es schien möglich, dass Dosen, die einen Tag lang ohne sehr deutliche Vergiftungserscheinungen ertragen werden konnten, wirksam werden, wenn sie tagelang einwirken. Diese Vermutung hat sich bestätigt.

Chemische und physikalische Angaben über Trichloraethylen.

Trichloraethylen, dessen spezifisches Gewicht 1,45 beträgt und dessen Siedepunkt bei 88° Celsius liegt, wird in neuerer Zeit als ein Konkurrenzprodukt des Tetrachlorkohlenstoffes dargestellt. Mit Wasser ist dasselbe nicht mischbar; gewonnen wird dasselbe durch alkalische Verseifung (mit wässerigen und alkoholischen Alkalien) aus Acetylentetrachlorid nach folgender Umsetzung:

$$\begin{matrix} CHCl_2 \\ | \\ CHCl_2 \end{matrix} + NaOH = NaCl + HOH + \begin{matrix} CH_2Cl \\ | \\ CHCl_2 \end{matrix}$$

Es kann auch noch dargestellt werden aus wasserfreiem Chloral und Phosphorpentasulfid durch Erhitzen im geschlossenen Rohr auf 160°—170°. Über Trichloraethylen wird noch angegeben, dass es sich besonders für Extraktionszwecke eignet, und dass es geruchlos und unschädlich in gesundheitlicher Beziehung ist; seine Verdampfungswärme beträgt 58 Kalorien pro Kilogramm. (Konsortium für elektrochemische Industrie; Nürnberg. C. Bl. 1907. II. 2089.)

Verdunstungsversuch.

Um im Anschluss an die Besprechung der allgemeinen Eigenschaften des Trichloraethylens mittels Vorversuchs seine relative Verdunstungsgeschwindigkeit zu ermitteln, wurde mit Chloroform, Srhwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff, Trichloraethylen und Acetylentetrachlorid folgender Versuch angestellt: Unter dem Abzugsrohr wurden bei ständig kontrollierter Temperatur von 15° C. fünf Schalen mit je 40 g der erwähnten Flüssigkeiten aufgestellt und im ganzen drei Stunden lang der Verdunstung ausgesetzt. Nach jeder Stunde wurden die Schalen gewogen. Wir sehen aus der folgenden Tabelle I, dass Schwefelkohlenstoff am raschesten ver-

dunstet; es folgt dann Chloroform; an dritter Stelle kommt Tetrachlorkohlenstoff, an vierter unser Trichloraethylen und zuletzt Acetylentetrachlorid. Trichloraethylen verdunstet dreimal langsamer als Schwefelkohlenstoff und doppelt so langsam wie Chloroform, dagegen etwa dreieinhalbmal rascher wie Acetylentetrachlorid.

Tabelle I.

I. Chloroform	II. Schwefelkohlenstoff	III. Tetrachlorkohlenstoff	IV. Trichloraethylen	V. Acetylentetrachlorid
40 g	40 g	40 g	40 g	40 g
Nach einer Stunde sind davon noch vorhanden:				
31 g	25 g	33,5 g	34,6 g	39,6 g
Demnach sind in einer Stunde verdunstet:				
9 g	15 g	6,5 g	5,4 g	0,4 g
Nach zwei Stunden sind noch vorhanden:				
23,75 g	17,3 g	25,9 g	30,8 g	39,04 g
Demnach sind nach zwei Stunden verdunstet:				
16,25 g	22,7 g	14,1 g	9,2 g	0,96 g
Nach drei Stunden sind noch vorhanden:				
18,5 g	7,2 g	19,75 g	27,55 g	38,5 g
Demnach in drei Stunden verdunstet:				
21,5 g	32.8 g	20,25 g	12,45 g	1,5 g

Tierversuche.

Im ganzen habe ich mit Trichloraethylen siebenundzwanzig Tierversuche angestellt, die auf gleiche Zeit und Gewichtsmenge bezogen, in ihrer Wirkung gut zusammenstimmen und ein sehr einfaches Bild darbieten. Statt nun sämtliche Versuche ausführlich zu schildern, beschränke ich mich darauf, drei Versuche mit ziemlich differierenden Dosen genau in ihrem Verlaufe einzeln darzustellen, während die übrigen in Tabellenform beschrieben werden, so dass diese mit entsprechenden Zusätzen ein genaues übersichtliches Bild geben.

Es folgen nun die drei ausführlich beschriebenen Versuche, die jedoch nicht in ihrer chronologischen Reihenfolge, sondern nach dem steigenden Giftgehalt angeführt werden.

I. Versuch 4.

Gehalt: 9 mg pro Liter. — Dauer: 5 Stunden.

Tiere: Katze (1 und 2) — Kaninchen (1 und 2).

Katze (1), ein kräftiges Tier von 2800 g Gewicht, wurde bereits zu einigen Versuchen verwendet; doch befand sich zwischen dem letzten und diesem Versuche eine mehrtägige Erholungszeit. Zu Beginn des Versuches zeigen sich bei ihr, ausser einer nach ungefähr einer Stunde einsetzenden grossen Schläfrigkeit keinerlei Symptome. Erst nach drei Stunden wird beim Umherlaufen grosse Unsicherheit in der Bewegung der Beine und Schwanken des Körpers bemerkbar; gegen Ende des Versuches werden diese Symptome noch deutlicher; auch fällt das Tier häufig zu Boden, bis es in leichter Narkose liegen bleibt; weiter zeigt sich während des Versuches nichts Auffallendes. Nach fünf Stunden an die frische Luft gesetzt erwacht Katze 1 nach einigen Augenblicken und läuft schwankend und benommen umher; besonders die hinteren Extremitäten sind leicht gelähmt. Die Respirationsfrequenz von etwa 26 ist die gleiche wie vor Beginn des Versuches; die Pupillen sind etwas erweitert. Nach 10—15 Minuten hat sie sich völlig erholt und läuft wieder munter und lebhaft umher.

Etwas ausgeprägter und stärker sind die Symptome bei Katze 2, einem schwächlichen, jungen Tier von 600 g Gewicht, das noch zu keinem Versuche verwendet worden war. In der ersten Stunde des Versuches fällt nur starke Schläfrigkeit auf; nach $1^1/_2$—2 Stunden macht sich stärkere Unruhe, bestehend in ängstlichem Umherlaufen und Fluchtversuchen, häufigem Schreien, bemerkbar; ihr Gang wird schwankend; sie fällt öfters, erhebt sich wieder, bis sie nach drei Stunden in leichter Narkose liegt; am Ende des Versuches an die frische Luft gebracht, ist das Tier völlig schlaff, bewegungs- und reaktionslos; es liegt in tiefer Narkose; die Atmung ist verlangsamt, aber tief und regelmässig; die Pupillen sind verengt. Erst nach einer halben Stunde erholt sich das Tier allmählich wieder.

Weit schwächer als auf die beiden Katzen zeigt sich die Wirkung des Giftes auf die beiden Kaninchen. Kaninchen 1,

mittelkräftig, von 1500 g Gewicht, das wie Katze 1 mit entsprechender Ruhepause schon zu drei Versuchen vorher benützt worden war, sitzt während der ganzen Dauer des Versuches ruhig und schläfrig im Kasten. Am Ende des Versuches zeigt das Tier leichte Benommenheit, ist aber nach 5 Minuten wieder völlig munter. Respiration und Pupillen sind normal.

Kaninchen 2, ein bis dahin zu Versuchen noch nicht benütztes Tier, von 1750 g Gewicht, zeigt ebenfalls während des Versuches ausser lebhaften Kaubewegungen und grosser Schläfrigkeit keinerlei Symptome. An die frische Luft gebracht, ergibt sich, dass leichte Lähmung der hinteren Extremitäten und schwache Benommenheit bestehen. Nach 10 Minuten hat sich das Tier gut erholt.

II. Versuch 27.

Gehalt: 28 mg pro Liter. — Dauer: $1^1/_4$ Stunden.

Tiere: eine Katze (2300 g) und ein Kaninchen (1850 g).

Beide Tiere sind frisch und noch zu keinem Versuch benützt. Dieser Versuch zeigt bei einer relativ mittelmässigen Giftmenge, besonders bei der Katze, am deutlichsten die Wirkung des Giftes in einzelne Stadien abgrenzbar, ähnlich einer Chloroformnarkose.

Die Katze zeigt während einer kurzen Beobachtung vor der Einleitung des Giftes eine ruhige, gleichmässige Respiration von 24, einen Puls von 112 und mittelweite Pupillen. Bereits 3—5 Minuten nach Einleitung des Giftes treten Reizerscheinungen an der Schleimhaut der Augen, der Nase und des Mundes hervor, die in Augentränen, häufigem Niesen und starkem Speichelfluss, der fast bis zum Schlusse des Versuches andauert, bestehen. Nach 15 Minuten erweitern sich die Pupillen, die Respiration verlangsamt sich auf 16 Atemzüge in der Minute; es treten fernerhin in dieser Zeit die ersten resorptiven Erscheinungen, bestehend in schwankendem, stapfenden Gang und Unsicherheit sämtlicher Bewegungen, zu Tage; das Tier läuft ängstlich umher und sucht aus dem Kasten zu entfliehen. Nach 20 Minuten verstärken sich diese Symptome noch; das Tier fällt häufig um, erhebt sich wieder und macht überhaupt den Eindruck der Betrunkenheit; die Pupillen

sind stark erweitert. An diesem Verhalten ändert sich in der nächsten Viertelstunde nichts, ausser dass die Pupillen allmählich wieder enger werden. Nach $^3/_4$ Stunde liegt das Tier ruhig und gleichmässig atmend am Boden, reagiert aber auf Klopfen und Anrufen noch gut. Leichte Krämpfe und Zittern der hinteren Extremitäten stellen sich ein. Nach 55 Minuten bemerkt man starkes Zittern des ganzen Körpers, heftigste Würg- und Brechbewegungen und erneuerten verstärkten Speichelfluss; die Pupillen sind wieder etwas dilatiert. Dieser Zustand dauert etwa fünf Minuten lang an, bis die Katze nach 60 Minuten reaktionslos am Boden liegt. Nach Beendigung des Versuches aus dem Kasten entfernt, zeigt sie sich nicht ganz erschlafft in mittelstarker Narkose. Die Respiration beträgt statt der anfänglichen 24 jetzt 30 Atemzüge pro Minute; der Puls, der vor dem Versuch 112 betrug, beträgt jetzt 104; die Pupillen sind leicht dilatiert. Nach 15 Minuten erholt sich das Tier allmählich und ist nach etwa 40 Minuten wieder völlig munter.

Weniger deutlich sind die Vergiftungssymptome beim Kaninchen ausgesprochen. Eine kurze Beobachtung desselben vor dem Versuche ergab mittelweite Pupillen, Respiration 104 und Puls 164 in der Minute. Nach Einleitung des Giftes machen sich auch bei ihm wie bei der Katze zunächst Reizerscheinungen an der Schleimhaut der Nase und des Mundes bemerkbar, indem sich das Tier nach fünf Minuten mit den Pfoten an der Nase kratzt, dieselbe häufig beleckt und öfters niest. Nach 10 Minuten läuft es ängstlich umher und sucht zu entfliehen; die Respiration ist auf 64 Atemzüge in der Minute herabgesunken; die Pupillen sind dilatiert. Hierauf bleibt das Tier teilnamslos und schläfrig sitzen, bis nach 20 Minuten ständige Kaubewegungen, die sich allmählich zu Kaukrämpfen verstärken, einsetzen und etwa 25 Minuten lang andauern. Nach 45 Minuten beginnt das Kaninchen stark zu schwanken und umherzufallen; die Respiration hat sich wieder auf 80 Atemzüge erhöht; die Pupillen sind normal weit. Nach 60 Minuten treten schwache Krämpfe der Extremitäten und leichtes Zittern des ganzen Körpers auf; auch bemerkt man, wie bei der

Katze, nur in weniger starkem Grade, Würg- und Brechbewegungen, die etwa fünf Minuten lang anhalten. Nach 70 Minuten liegt das Kaninchen bewegungs- und reaktionslos am Boden. Mit Beendigung des Versuches an die frische Luft gebracht, zeigt sich das Tier vollständig schlaff, empfindungs- und bewegungslos; die Narkose ist ziemlich tief. Die Pupillen sind mässig dilatiert; die Respiration beträgt 108 Atemzüge; der Puls ist stark beschleunigt. Nach einer halben Stunde beginnt es sich zu bewegen und ist erst nach etwa $1^1/_2$ Stunden wieder völlig munter.

III. Versuch 26.

Gehalt: 53 mg pro Liter. Dauer: 35 Minuten. Tiere: Eine Katze (1890 g) und ein Kaninchen (1450 g). Beide Tiere wurden noch zu keinem Versuche verwendet.

Bei diesem Versuche ergeben sich bei fast doppelter Giftmenge mit wenigen Ausnahmen dieselben Symptome in weit kürzerer Aufeinanderfolge wie bei dem vorher beschriebenen.

Die Katze, die bei einer kurzen Beobachtung vor dem Versuch eine ruhige, gleichmässige Respiration von 28 Atemzügen und einen Puls von 124 zeigt, reagiert sofort nach Einleiten des Gases auf die Schleimhautreizung durch häufiges Belecken der Schnauze und heftiges Niesen. Schon nach 5 Minuten tritt Schwanken und Taumeln beim Gehen auf; die Pupillen sind stark dilatiert, das Tier schaut ängstlich um sich und macht Fluchtversuche. Nach 15 Minuten verstärkt sich Taumeln und Schwanken bedeutend; erneutes Niesen und Abwehrbewegungen mit den Pfoten stellen sich ein. Unter Erzittern des ganzen Körpers fällt die Katze zu Boden und bleibt unter zuckenden, krampfartigen Erschütterungen, verbunden mit Würgen und Erbrechen, am Boden liegen; das Tier schlägt wie wütend um sich, kratzt und beisst; das Ganze bietet das Bild des stärksten Exzitationsstadiums. Die Respiration ist beschleunigt (66) und oberflächlich. Nach 25 Minuten liegt die Katze bewegungs- und reaktionslos mit maximal dilatierten Pupillen am Boden. An diesem Verhalten ändert sich bis zum Versuchsende nichts mehr.

Nach 35 Minuten an die frische Luft gebracht, befindet sich das Tier in Narkose; ist jedoch nicht ganz schlaff; die Pupillen sind mittelstark dilatiert; die Atmung ziemlich beschleunigt (60); die Extremitätenlähmung verschwindet nach 10—15 Minuten allmählich, während die Benommenheit noch etwa 30 Minuten anhält.

Auch bei diesem Versuche sind die Symptome beim Kaninchen weniger deutlich ausgeprägt als bei der Katze. 5 Minuten nach Einleitung des Giftes bemerkt man starke Schläfrigkeit und häufige Kaubewegungen; die Respiration ist von 124 auf 72 Atemzüge pro Minute herabgesunken. Dieser Zustand dauert etwa 10 Minuten an; das Tier sitzt völlig apathisch und schläfrig im Kasten, reagiert aber auf Anrufen und Klopfen noch prompt. Nach 20 Minuten treten Abwehrbewegungen mit den Pfoten und leichte Krämpfe chlonischer Art an den Extremitäten auf. Das Kaninchen fällt um und bleibt bei gleichmässig tiefer und verlangsamter Atmung (60) 5 Minuten lang liegen, bis sich starkes Erzittern des ganzen Körpers, Krämpfe der Extremitäten und besonders auch Kaukrämpfe und Brechbewegungen nach 25 Minuten einstellen. Diese Erscheinungen halten jedoch kaum 2—3 Minuten an, nach welcher Zeit das Tier völlig reaktionslos am Boden liegt.

Nach 35 Minuten aus dem Kasten entfernt, findet man das Kaninchen nicht vollständig schlaff in mittelstarker Narkose; die Respiration ist auf 102, der Puls auf 84 herabgesunken; die Pupillen sind maximal dilatiert. Nach 15 Minuten erholt sich das Tier allmählich, indem zuerst die Lähmungen der Extremitäten verschwinden; die Benommenheit hält noch einige Zeit an.

Tabelle II.

Nachdem ich nun an diesen 3 Versuchen ein möglichst klares und ausführliches Bild der Giftwirkung des Trichloraethylen auf die Tiere gegeben habe, folgen jetzt in Tabelle II 9 Versuche mit ziemlich stark differierenden Giftdosen unter Benützung von Tieren, die bis dahin meist noch zu keinem Versuche verwendet worden waren oder aber die, wenn sie zu mehreren Versuchen Verwendung fanden, zwischen denselben eine reichliche Erholungszeit hatten.

Tabelle II (enthält Versuch 1, 2, 3, 5, 6, 7, 23, 24, 25).

Versuchs-Nr.	Gehalt	Dauer	Tiere	Vorgeschichte	Wirkung			Ferneres Schicksal
					Erste leichte Symptome	Schwere Symptome	Am Ende des Versuches	
1	30 mg pr. Lit.	1 1/4 St.	Katze	Kräftiges Tier von 2800 g Gewicht; normalweite Pupillen; ruhige gleichmässige Atmung; ist noch zu keinem Versuche verwendet worden.	Nach 5—10 Minuten häufiges Belecken der Nase; Niesen; Abwehrbewegungen mit den Pfoten; leichter Speichelfluss.	Nach etwa 35 Minuten Taumeln, Schwanken und Umfallen.	Nicht völlig schlaff; weite aber noch reagierende Pupillen; Respiration etwas beschleunigt. Mittelstarke Narkose.	Erholen sich in 1/2—3/4 Stunde vollständig.
			Kaninchen	Frisches unbenütztes Tier; 1500 g. Atmung 116 pro Minute; Pupillen weit.	Nach 10 Minuten Niesen und Lecken an der Schnauze; anhaltende Kaubewegungen.	Nach 30 Minuten Umfallen; starke chlonische Krämpfe der Extremitäten.	Völlig schlaff; Pupillen maximal dilatiert; Kaukrämpfe; Nystagmus. Atmung verlangsamt und unregelmässig. Narkose.	
2	20 mg pr. Lit.	2 St.	Katze	Waren 2 Tage vorher zu Versuch 1 benützt worden; völlig erholt und munter.	Nach 10 Minuten Belecken der Schnauze; Niesen; schwacher Speichelfluss.	Nach 1 Stunde taumelnder Gang; häufiges Umfallen; Fluchtversuche; Pupillen stark dilatiert.	Leichte Narkose. Nicht ganz schlaff; Pupillen maximal dilatiert; Respiration mässig beschleunigt.	Erholen sich nach 1/4—1/2 Stunde vollkommen.
			Kaninchen		Nach 30 Minuten häufiges Belecken der Schnauze und anhaltende, knirschende Kaubewegungen.	Nach 1 1/4 Stunde Umfallen unter würgenden Brechbewegungen; chlonische Krämpfe der Extremitäten.	Narkose. Kaukrämpfe mit Zähneknirschen; Pupillen nur mässig erweitert; Respiration normal.	

5	pr. Lit.			Waren zu Versuch 1 und 2 benützt worden; zwischen Versuch 2 und 3 liegt eine 4 tägige Ruhepause; die Tiere sind munter; Atmung und Pupillen wie zu Anfang.	öfteres Niesen und etwas Speichelfluss; beides schwindet jedoch rasch.		tremitäten; etwas Schwanken beim Laufen; leichte Benommenheit; Pupillen wenig erweitert.	In einigen Minuten vollständige Erholung.
			Kaninchen		Nach 1 Stunde häufige Kaubewegungen.		Leichte Benommenheit; Atmung und Pupillen normal.	
5	13 mg pr. Lit.	$2^{3}/_{4}$ St.	Katze	Noch zu keinem Versuche verwendetes, mittelkräftiges Tier von 2150 gr. Pupillen ziemlich eng; Respiration gleichmässig tief. (28.)	Nach etwa 10 Minuten öfteres Niesen; starke Schläfrigkeit.	Nach $1^{1}/_{2}$ Stunden starkes Schwanken; Umfallen; chlonische Krämpfe und Zittern der Extremitäten.	Leichte Narkose. Nicht ganz schlaff; Pupillen mässig dilatiert; Respiration etwas beschleunigt (36).	Erholt sich erst nach $^{1}/_{2}$ Stunde.
			Kaninchen	Frisches, unbenütztes Tier; 1750 gr; Pupillen normal weit; Atmung 128 und ziemlich oberflächlich.	Nach 25 Minuten häufiges Belecken der Schnauze und Kaubewegungen.	Nach 2 Stunden chlonische Krämpfe der Extremitäten.	Mittelstarke Benommenheit; leichte Lähmung der Extremitäten.	Hat sich nach 10 Minuten völlig erholt.
6	109 mg pr. Lit.	25 Min.	Katze	Waren 2 Tage vorher zu Versuch 5 verwendet worden. Eine kurze Beobachtung vor dem Versuch ergab normale Zustände der Respiration und Pupillen und normale Lebhaftigkeit der Tiere.	Nach 4—5 Minuten anhaltend. Niesen; heftiges Erzittern der Füsse.	Nach 15 Minuten liegt sie reaktionslos mit krampfartigen Zitterbewegungen der Füsse. Erbrechen.	Tiefe Narkose. Völlig schlaff; Pupillen maximal dilatiert, reagieren kaum mehr. Oberflächliche aussetzende Atmung.	Beginnt nach $^{1}/_{2}$ Stunde sich allmählich zu erholen, indem zuerst die Besinnung wiederkehrt, dann langsam die Lähmungen schwinden.
			Kaninchen		Nach einigen Minuten starke Abwehrbewegungen mit den Pfoten; Belecken der Schnauze; Niesen; Augentränen.	Nach 20 Minuten heftiges Zittern der Extremitäten; Würgbewegungen.	Tiefe Narkose. Völlig schlaff; Pupillen stark verengert; Resptration oberflächlich und etwas beschleunigt.	Nach $^{1}/_{4}$ Stunde tritt allmähliche Erholung ein; ist nach 40 Minuten wieder völlig munter.

Versuchs-Nr.	Gehalt	Dauer	Tier	Vorgeschichte	Wirkung			Ferneres Schicksal
					Erste leichte Symptome	Schwere Symptome	Am Ende des Versuchs	
7	3.7 mg pr. Lit.	5 1/2 St.	Katze	Waren mit 2- bezw. 3tägigen Ruhepausen zu Versuch 5 und 6 verwendet worden. Die Beobachtung der Tiere vor dem Versuche ergibt in jeder Hinsicht normale Zustände derselben.	Nach 1 Stunde öfteres Belecken der Nase; sonst Schläfrigkeit.	—	Zeigt sich nur leicht benommen. Respiration und Pupillen normal.	An die frische Luft gesetzt, ist sie nach einigen Augenblicken wieder völlig munter.
			Kaninchen		Nach etwa 2 Stunden einsetzende leichte Schläfrigkeit	—	Ohne jedes Symptom.	An der frischen Luft springt es sofort munter umher.
23	42 mg pr. Lit.	55 Min.	Katze	Kräftiges, noch nicht zu Versuchen benütztes Tier von 2600 gr. Respiration, Puls und Pupille sind normal.	Nach 10 Minuten starker anhaltender Speichelfluss; heftiges Niesen.	Nach 20—25 Minuten Allgemeinkrämpfe des ganzen Körpers; die etwa 10 Minuten lang anhalten; Erbrechen.	Tiefe Narkose. Maximal dilatierte Pupillen; Respiration oberflächlich, aussetzend; Puls nicht mehr gut fühlbar; völlig schlaff.	An die frische Luft gebracht, verendet das Tier nach einigen Minuten. **Sektionsbefund.** Starke Blässe der sichtbaren Schleimhäute und der ganzen Muskulatur; aus den eröffneten Gefässen ergiesst sich dunkelrotes raschgerinnendes Blut; Lunge, Leber u. Milz ohne Befund. Herz, Nieren, Darmschlingen u. Harnblase stark anaemisch. Die Blutuntersuchung ergibt nichts Abnormes.
			Katze	Junges, schwaches, noch nicht verwendetes Tier von 1000 g Gewicht. Respiration, Puls und Pupille sind normal.	Nach 5 Minuten starker Speichelfluss; Fluchtversuche.	Nach 15 Minuten liegt sie unter krampfhaften Zuckungen am Boden. Erbrechen.	Tiefe Narkose. Völlig schlaff; Pupillen stark erweitert; Respiration unregelmässig, aussetzend und oberflächlich; Zittern des ganzen Körpers	Erholt sich an der frischen Luft etwas. Nach 2 Tagen tritt der Exitus ein. Der Sektionsbefund ergibt ausser starker Anaemie sämtlicher Organe nichts Besonderes.

	pr. Lit.			Tier; 1100 g. Respiration gleichmässig tief (32). Pupillen eng.	Niesen und Belecken der Nase.	nuten Taumeln und Umfallen; nach 40 Minuten chlonische Krämpfe; Erbrechen.	Völlig schlaff; Pupillen eng; Atmung normal.	Erholt sich an der frischen Luft nach $^1/_2$ Stunde gut.
			Katze	Frisches, kräftiges Tier, 2400 g schwer. Respiration gleichmässig (24); Pupillen mittelweit.	Nach 10 Minuten Niesen u. leichter Tränenfluss.	Nach 25 Minuten Schwanken und Umfallen; nach 30 Minuten starkes Zittern des ganzen Körpers.	Narkose. Nicht vollständig schlaff; Pupillen stark dilatiert; Atmung etwas beschleunigt (30).	Nach 20 Minuten ist sie wieder ganz munter.
25	20 mg pr. Lit.	$2^1/_2$ St.	Katze	Wurden 4 Tage vorher zu Versuch 24 benützt. Die Beobachtung vor dem Versuch ergab, dass sich die Tiere vollkommen erholt hatten.	Nach 20 Minuten Niesen und Abwehrbewegungen mit den Pfoten.	Nach $1^1/_2$ Stunden Schwanken und Umfallen.	Tiefe Narkose. Völlig schlaff: Pupillen verengt; Respiration normal.	Haben sich in der frischen Luft nach 1 Stunde vollständig erholt.
			Katze		Nach 15—20 Min. leichter Speichelfluss; öfteres Niesen.	Nach $1^1/_2$ Stunden taumelnder Gang; Umfallen.	Tiefe Narkose. Vollständig schlaff; Pupillen eng; Respiration normal.	

Aus Tabelle II und den 3 oben beschriebenen Versuchen erhalten wir über das Wesen der Wirkung des Trichloraethylen sehr klaren Aufschluss; abgesehen davon, dass die Katze etwas empfindlicher gegen das Gift ist und die einzelnen Symptome deutlicher hervortreten lässt, ergibt sich aus diesen Versuchen für die Wirkung des Trichloraethylen ein ähnliches Bild, wie bei einer Chloroformnarkose: Das erste, was man bei Beginn des Versuches an den Tieren beobachtet, sind Erscheinungen örtlicher Reizung: das eingeleitete Trichloraethylengas reizt die Schleimhaut der Augen, des Mundes und der Atmungswege, die durch Augentränen, Speichelfluss und Niesen bei den Tieren gekennzeichnet sind. Die später auftretenden Brech- und Würgbewegungen entstehen durch Verschlucken des gifthaltigen Speichels; auch die Atmung wird reflektorisch anfangs herabgesetzt. Die resorptiven Erscheinungen beginnen mit einem rauschartigen Zustand; die Tiere werden unruhig, schwankender Gang, Taumeln und schliesslich Krämpfe chlonischer Art stellen sich ein; auch machen die Tiere starke Abwehrbewegungen mit den Pfoten, beissen, kratzen und schlagen oft heftig um sich. Wir haben es hier mit einem ausgesprochenen Exzitationsstadium zu tun. Im weiteren Verlaufe des Versuches schwinden alle diese Symptome, die Tiere versinken in tiefen, gleichmässigen Schlaf und liegen bald bewegungs- und reaktionslos am Boden des Versuchskastens. Auch das Verhalten der Pupillen entspricht dem Bilde der Narkose: Zu Beginn Erweiterung derselben; dann bei gleichmässig tiefer Narkose am Schlusse des Versuches Verengung derselben, wie uns Versuch 24 und 25 genau zeigt. Bezüglich der Respiration lässt sich nur sagen, dass dieselbe, abgesehen von der reflektorischen Herabsetzung am Anfang des Versuches, am Ende desselben meist in geringem Grade beschleunigt war.

Die Quantität des eingeatmeten Trichloraethylens war bei den bisher beschriebenen Versuchen proportional der hervorgerufenen Wirkung, d. h. je grösser die eingeleitete Giftdosis war, desto rascher und stärker trat die Wirkung auf. Am deutlichsten treten sämtliche Symptome bei einer Giftmenge von 20—40 mg pro Liter

zu Tage, während die Reizungen der Schleimhäute zum Beispiel bei geringen Dosen gänzlich fehlen, wie uns Versuch 3, 4 und 7 zeigt. Eine Dosis von 9 mg pro Liter blieb bei den Tieren eine Stunde lang überhaupt ohne merkliches Symptom; eine Dosis von ungefähr 4 mg pro Liter blieb etwa 6 Stunden ohne merkliche Wirkung; als tötlich wirkend erwies sich die Dosis von 42 mg pro Liter in nicht ganz 1 Stunde.

Die folgende Kurve soll uns kurz und übersichtlich zeigen, wie lange die Tiere der Einatmung des Trichloraethylens ausgesetzt bleiben mussten, bis die Narkose erreicht war.

Trichloraethylen.

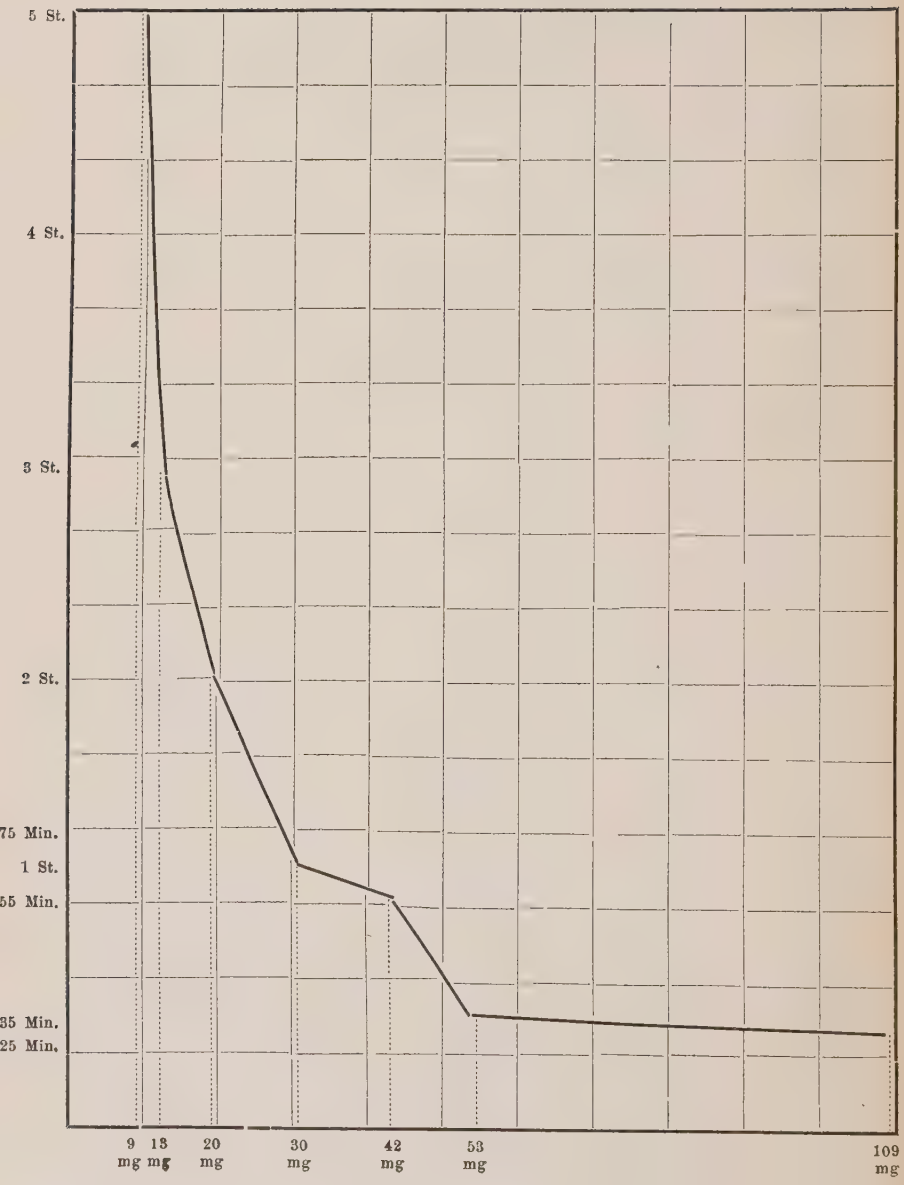

Tabelle III.

Es folgt nun eine Reihe von 15 aufeinanderfolgenden Versuchen, mit denselben Tieren und annähernd gleichem, meist sehr niedrigem Giftgehalt. Zu den ersten fünf Versuchen wurde ausser zwei Katzen auch ein Kaninchen verwendet, an dessen Stelle vom 6. Versuche ab ebenfalls eine Katze trat. Diese Reihenversuche wurden angestellt, um festzustellen, wie die Wirkung der fast täglichen Einatmung des Gases auf die Tiere ausfallen werde. Zwischen einer Reihe von Versuchen wurde den Tieren, um den eventuellen Unterschied scharf zu kennzeichnen, dreimal eine 2—5 tägige Ruhepause gewährt. Ferner richtete sich die Beobachtung während dieser Reihenversuche weniger auf spezielle Symptome als auf das Allgemeinbefinden der Tiere.

Tabelle III (enthält Versuch 8—22).

Versuchs-Nr.	Gehalt	Dauer	Tiere	Vorgeschichte	Wirkung		Ferneres Schicksal
					Während des Versuches	Am Ende des Versuches	
8	3,4 mg pr. Lit.	5 St.	Katze	Kräftiges Tier von 2500 g	Ausser leichter Schläfrigkeit zeigen die Tiere nichts Auffallendes.		An die frische Luft gebracht laufen die Tiere sofort munter umher und lassen keinerlei Wirkung erkennen.
			Katze	Noch nicht zu einem Versuche verwendet; junges Tier von 1100 g			
			Kaninchen	1900 g			
9	3,5 mg pr. Lit.	6 1/4 St.	Katze	Wurden am Tage vorher zu Versuch 8 verwendet.	Leichte Schläfrigkeit ist bemerkbar.	Keine Wirkung.	—
			Katze			Ganz leicht benommen.	Ist nach wenigen Augenblicken wieder völlig munter.
			Kaninchen			Keine Wirkung.	—
10	4 mg pr. Lit.	7 St.	Katze 1	An den beiden vorhergehenden Tagen in Versuch 8 und 9 Verwendet.	Die Schläfrigkeit ist etwas stärker.	Schwache Benommenheit und leichter Taumel beim Umherlaufen.	Erholen sich in wenigen Minuten vollständig.
			Katze 2				
			Kaninchen				
11	2 mg	5 1/4 St.	Katze 1	Waren an den 3 vorhergehenden Tagen zu Versuch 8—11 verwendet worden. Die Tiere sind weniger lebhaft als in den vorhergehenden Tagen.	Beginnen nach etwa 1 Stunde zu schlafen und versinken in immer tieferen Schlaf.	Ziemlich starke Benommenheit; schwankender Gang und Schwäche der Extremitäten ist bemerkbar.	Erholt sich an die frische Luft gebracht nach 10 Min. wieder.
			Katze 2			Mässige Lähmung der Füsse; Taumeln und Umherfallen.	Nach kurzer Zeit wieder munter.
			Kaninchen		Sitzt teilnahmslos und schläfrig im Kasten.	Schwäche der Extremitäten und leichte Benommenheit	Erholt sich rasch.

12	2 mg pr. Lit.	7 St.	Katze 1	Wurden zu Versuch 8—11 verwendet. Zwischen dem letzten und diesem Versuche liegt eine zweitägige Erholungspause für die Tiere, die nun wieder vollkommen frisch und munter sind.	Leichte Schläfrigkeit.	Leichteste Benommenheit.	Erholen sich an der frischen Luft sehr rasch.
			Katze 2				
			Kaninchen			Ohne jedes Symptom.	—
13	5,6 mg pr. Lit.	5 St.	Katze 1	Wurden zu Versuch 8—12 benützt. 2 Tage vor diesem wurde kein Versuch mit den Tieren gemacht.	Ausser Schläfrigkeit zeicht sich nichts Auffallendes,	Mässige Benommenheit; leichte Schwäche der Füsse u. Taumeln.	Erholt sich allmählich an der frischen Luft.
			Katze 2			Stark benommen; Lähmung der Extremitäten.	Erholt sich nur langsam
			Katze 3	Kräftiges, noch zu keinem Versuche verwendetes Tier von 2450 g	Anfangs öfteres Belecken der Nase und stärkere Unruhe; später Schläfrigkeit.	Mässige Benommenheit und Schwäche der Füsse.	Ist rasch wieder munter.
14	5,6 mg pr. Lit.	$4^1/_2$ St.	Katze 1	Wurden zu Versuch 8—13 benützt. 1 Tag vorher kein Versuch. Es besteht bei beiden Tieren leichte Conjunctivitis; ausserdem sind sie zusehends geschwächt.	Versinkt sofort in Schlaf; gegen Ende des Versuches läuft sie schwankend umher.	Taumeln und stärkere Benommenheit sind deutlich.	Nach $^1/_2$ Stunde tritt allmähliche Erholung ein.
			Katze 2		Schläft von Anfang bis zum Ende des Versuches.	Starke Benommenheit; deutliche Lähmung der Füsse; liegt schlaff am Boden.	Erholt sich äusserst langsam und nur unvollständig.
			Katze 3	Benützt zu Versuch 13. 1 Tag vorher kein Versuch.	Ausser grosser Schläfrigkeit ist nichts bemerkbar.	Ziemlich starke Benommenheit und schwankender Gang.	Erholt sich relativ rasch und vollständig.

Versuchs-Nr.	Gehalt	Dauer	Tiere	Vorgeschichte	Wirkung		Ferneres Schicksal
					Während des Versuchs	Am Ende des Versuchs	
15	6 mg pr. Lit.	5 St.	Katze 1	Verwendet zu Versuch 8—14. Letzter Versuch am Tage vorher. Die Tiere sind auffallend schwach; die Conjunctivitis ist stärker.	Sofort grosse Schläfrigkeit; später unsichere, wankende Gehbewegungen; gegen Ende tiefer Schlaf.	Starke Benommenheit; Taumeln und Schwanken.	Langsame und nur teilweise Erholung.
			Katze 2		Ist völlig apathisch; schläft bald und andauernd.	Liegt völlig erschlafft am Boden; Lähmung der Füsse.	Die Erholung geht sehr langsam und unvollständig vor sich.
			Katze 3	Verwendet zu Versuch 13 und 14. Letzter Versuch am Tage vorher. Ist ziemlich munter.	Grosse Schläfrigkeit.	Starke Benommenheit; Taumeln.	Erholt sich langsam.
16	6 mg pr. Lit.	$5^1/_2$ St.	Katze 1	Benützt zu Versuch 8—15. Letzter Versuch am Tage vorher. Das Befinden der Tiere ist dasselbe wie am letzten Tage.	Liegen von Anfang an apathisch und schläfrig am Boden; auf Klopfen und Anrufen reagieren sie nur mit müdem Aufschauen, bis sie nach etwa 2 Stunden in tiefen Schlaf versinken, der bis zum Versuchsende anhält.	Starke Benommenheit; häufiges Umfallen.	Erholen sich an der frischen Luft sehr langsam und nur unvollständig.
			Katze 2			Liegt wie leblos; völlige Lähmung der Füsse; Atmung unregelmässig; Pupillen stark erweitert.	
			Katze 3	Verwendet zu Versuch 13—15. Letzter Versuch am Tage vorher. Hat sich noch nicht ganz erholt.		Völlig benommen; Schwäche der Füsse.	

17	3 mg pr. Lit.	5½ St.	Katze 1	Zu Versuch 8—16 bezw. 13—16 verwendet: letzter Versuch am Tage vorher. Die Tiere, besonders Katze 2 sind äusserst hinfällig geworden.	Liegen völlig apathisch und schlafend am Boden; reagieren kaum mehr.	Schwere Benommenheit; Taumeln; Lähmung der Füsse.	Erholt sich sehr langsam und unvollständig.
			Katze 2			Liegt vollkommen schlaff am Boden; Atmung oberflächlich, aussetzend; Pupillen maximal dilatiert.	Einige Stunden nach Versuch verendet das Tier. **Sektionsbefund:** Gehirn hyperaemisch, die Gefässe stark injiciert; keine Blutungen. Herz, Nieren, Leber, Milz und Muskulatur stark anaemisch. Lungen und Blut ohne Befund. Auffallend ist die starke Abmagerung und Gewichtsabnahme von 1100 gr auf 670 gr.
			Katze 3			Stärkste Benommenheit; Lähmung der Extremitäten.	Erholung äusserst langsam und unvollständig.
18	3,6 mg pr. Lit.	4 St.	Katze 1	Zu Versuch 8—17 bezw. 13—17 benützt. Die Tiere, besonders Katze 3, machen einen äusserst hinfälligen Eindruck.	Schlafen ununterbrochen, ohne auf Klopfen oder Anrufen zu reagieren.	Mässige Benommenheit; Taumeln und Schwäche der Füsse.	Erholung langsam und unvollständig.
			Katze 3			Schwere Benommenheit; Lähmung der Extremitäten.	
19	4 mg pr. Lit.	7 St.	Katze 1	Zu Versuch 8—18 bezw. 13—18 verwendet. Zwischen dem letzten und diesem Versuche liegt eine 5tägige Ruhepause für die Tiere. Beide Tiere sind auffallend gut erholt und munter.	Ausser leichter Schläfrigkeit lassen sich keinerlei Symptome erkennen.	Leichte Schwäche der Hinterfüsse; sonst ohne Symptome.	Erholen sich rasch und gut.
			Katze 3			Leichte Benommenheit und Schwäche der Hinterfüsse.	

Versuchs-Nr.	Gehalt	Dauer	Tiere	Vorgeschichte	Wirkung		Ferneres Schicksal
					Während des Versuchs	Am Ende des Versuchs	
20	6,6 mg pr. Lit.	8 St.	Katze 1	Zu Versuch 8—18 bezw. 13—18 benützt; letzter Versuch am Tage vorher. Die Tiere sind frisch und munter.	Nach 15—20 Minuten Augentränen und leichter Speichelfluss; beide Symptome schwinden rasch wieder; es stellt sich grosse Schläfrigkeit ein, die bis zum Schlusse des Versuches andauert.	Mittelstarke Narkose ist eingetreten; völlige Lähmung der Füsse; Pupillen stark dilatiert.	Die Tiere erholen sich nur langsam und unvolständig.
			Katze 3			Fast vollständig schlaff; Lähmung der Füsse; Pupillen maximal dilatiert; Atmung tief und verlangsamt.	
21	4,4 mg pr. Lit.	$8^1/_2$ St.	Katze 1	Zu Versuch 8—20 bezw. 13—20 verwendet. Letzter Versuch am Tage vorher. Die Tiere, besonders Katze 3, machen einen matten, decrepiden Eindruck.	Versinkt bald in anhaltenden Schlaf.	Starke Benommenheit; Schlaffheit u. Lähmung der Füsse; Pupillen maximal dilatiert, reagieren aber noch gut.	Erholung sehr langsam und unvollständig.
			Katze 3		Zunächst stellt sich etwa 3 Stunden dauernder Sehlaf ein; dann läuft sie äusserst unruhig und angstvoll taumelnd umher; nach etwa $4^1/_2$ Stunden fällt sie in Narkose und reagiert nicht mehr.	Liegt völlig schlaff in tiefer Narkose; Pupillen maximal dilatiert, reagieren nur noch ganz träge. Atmung oberflächlich und unregelmässig.	Einige Stunden nach Beendigung des Versuches tritt der Exitus ein. Der Sektionsbefund ergibt ausser Anaemie sämtlicher Organe nichts Positives. Das Tier ist stark abgemagert und wiegt jetzt statt der anfänglichen 2450 g nur noch 1180 g

22	3 mg pr. Lit.	8½ St.	Katze 1	Wurde zu Versuch 8—21 verwendet; letzter Versuch am Tage vorher. Das Tier ist sehr geschwächt, zeigt grosse Magerkeit und eine Gewichtsabnahme von 2500 g auf 1870 g; starke Conjunctivitis besteht.	Fällt nach 10—15 Minuten in tiefen, anhaltenden Schlaf; reagiert auf Anrufen u. Klopfen nicht mehr.	Aeusserst benommen; zeigt schwere Lähmung der Füsse: Pupillen stark dilatiert, reagieren träge; die Atmung ist unregelmässig.	Erholt sich sehr langsam; ist aber nach einigen Tagen wieder völlig munter.

Schlussfolgerungen aus Tabelle III.

Ein kurzer Blick in die Tabelle III zeigt uns, dass allgemein betrachtet die Tiere durch diese Reihenversuche körperlich stark herunterkamen; sie wurden immer schwächer, ihr Körpergewicht nahm stark ab; ausgesprochene Conjunctivitis stellte sich ein. Was uns aber Tabelle III besonders zeigen soll, ist die Tatsache, dass die Tiere durch die fortwährend aufeinanderfolgenden Versuche immer empfindlicher gegen das Gift wurden, so dass sie durch Dosen, die sonst gar keine oder nur minimale Wirkungen hervorgerufen hatten, stark angegriffen wurden. Man vergleiche nur Versuch 8, 11 und 17. Bei Versuch 8 waren die bis dahin noch zu keinem Versuch benützten Tiere 5 Stunden lang der Gifteinwirkung von 3,4 mg pro Liter ausgesetzt; die Wirkung war völlig negativ. Bei Versuch 11 — die Tiere waren inzwischen ohne Pause zu Versuch 9 und 10 verwendet — war die Dauer dieselbe, der Giftgehalt geringer, nämlich nur 2 mg pro Liter, die Wirkung jedoch deutlich und ziemlich stark ausgesprochen. Versuch 17 dauerte $5^1/_2$ Stunden, die einwirkende Giftmenge war ebenfalls geringer als bei Versuch 8, nämlich 3 mg pro Liter, aber die Wirkung war, nachdem die Tiere bereits zu 10 Versuchen verwendet waren, äusserst stark. Ferner spricht noch deutlich für die Behauptung, dass die Tiere bei fortwährender wiederholter Einatmung des Trichloraethylen empfindlicher gegen dasselbe werden, die Tatsache, dass die Tiere nach einer Ruhepause von mehreren Tagen wieder widerstandsfähiger gegen die Gifteinwirkung geworden sind. Als Beweis hiefür führe ich einmal Versuch 11 und 12 und dann Versuch 18 und 19 an. Bei Versuch 11 werden bei einer Dauer von 5 Stunden und einem Gehalt von 2 mg pro Liter schwere Symptome hervorgerufen; nach 2 tägiger Erholung zu Versuch 12 verwendet, ist eine Wirkung bei einer Dauer von 7 Stunden und 2 mg pro Liter bei zwei Tieren kaum zu erkennen; bei einem Tier bleibt überhaupt jede Wirkung aus, obwohl doch bei gleichem Giftgehalt und längerer Versuchsdauer eigentlich noch schwerere Erscheinungen zu Tage treten müssten. Noch auffallender tritt die mit der Erholung erhöhte Widerstandsfähigkeit bei Vergleich der

Versuche 18 und 19 zu Tage. Versuch 18 dauert bei einem Giftgehalte von 3,6 mg pro Liter 4 Stunden und ruft ziemlich schwere Symptome hervor; nun ist bei Versuch 19, nachdem die Tiere 5 Tage lang zu keinem Versuche verwendet worden waren, bei einem etwas höheren Gehalt von 4 mg pro Liter und einer fast doppelten Versuchsdauer von 7 Stunden die Wirkung nur eine sehr schwache. Diese Vergleiche und genaue Betrachtung der Tabelle III dürften genügen zum Beweise dafür, dass die ständige Einwirkung auch nur kleiner Mengen des Trichloraethylen die Tiere empfindlicher gegen dasselbe macht, so dass Dosen, die sonst nur geringe Wirkung hervorgerufen hatten, selbst den Tod der Tiere herbeiführten. Ich lasse dabei unentschieden, ob durch die mehrfache Einwirkung kleiner Giftdosen die Gesamtkonstitution der Tiere untergraben oder ob eine besondere Empfindlichkeit gegen das spezielle Gift hervorgebracht wird.

Ein kurzer Überblick über sämtliche Versuche, die ich über Trichloraethylen gemacht habe, zeigt, dass grössere Dosen von 20 mg pro Liter nur kurze Zeit ohne Lebensgefahr ertragen werden können, und dass andrerseits sehr kleine Dosen von 2—5 mg pro Liter, wenn sie längere Zeit täglich mehrere Stunden eingeatmet werden, den Tod herbeiführen können.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. K. B. Lehmann für die Überweisung der Arbeit und die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung derselben meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Karl Würth, bin am 11. Februar 1883 zu Würzburg als Sohn des Akzisamtmannes Nikolaus Würth geboren, besuchte daselbst die deutsche Schule und absolvierte im Juli 1902 das humanistische Gymnasium. Im Wintersemester 1902/03 immatrikulierte ich mich an der Universität zu Würzburg und genügte zugleich meiner halbjährigen Militärpflicht. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Juli 1905 und die ärztliche Staatsprüfung am 19. Mai 1908. Als Medizinalpraktikant war ich bis 15. Oktober 1908 an der inneren medizinischen Klinik zu Würzburg tätig.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Prof. Dr. K. B. Lehmann verfasst.